

「専ら医薬品」たる成分本質の判断のための調査・分析及び その判断基準・範囲の整備に関する研究

研究代表者 袴塚高志 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長

研究要旨 無承認無許可医薬品は、医薬品としての承認や許可がないにもかかわらず、医薬品としての目的性を持たせた製品であり、これらの流通により、適正な医療機会の喪失等、様々な健康被害が予想されるため、医薬品医療機器等法により、その製造、販売、授与、広告が禁止されている。本研究は、専ら医薬品たる成分本質を適切に判断するための調査・分析を行い、また、量的概念を含む判断基準の社会実装について検討し、同時に、既存の例示リストの見直し・整備を行うことで、無承認無許可医薬品の流通を防止し、国民の健康と安全を確保する目的で行われる。

我が国の「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト（専医リスト）」に例示される成分であるかどうか、平成30年度～令和2年度に依頼のあった植物由来16品目及び化学物質20品目の本質について文献調査等を行い、パスタカ、キバナオランダセンニチ等、医薬品の成分本質ワーキンググループでの議論が重要と考えられた品目について、その旨を調査結果と共に報告した。他方、ED治療薬類似化合物については、PDE5の活性発現部に結合し、また実際に阻害活性を持つことから、専ら医薬品に指定すべき成分本質と判断されるべきと考察された。

グレーズーンの植物体に関する研究では、カツアバ製品の有害性評価のため、ドラーゲンドルフ試液陽性を指標に、成分分画を行い、クマリン誘導体の1つであるbraylinを単離した。

さらに、コウトウスギ（紅豆杉）は、食薬区分上、心材の食品利用は可能だが、樹皮及び葉は専ら医薬品として使用される成分本質に該当するため、商品の一部や断片等を対象として樹皮と材の明確な区別法を確立する目的で、同属植物の地上部の形態について検討し、組織形態学的手法が識別に活用できることを明らかにした。

また、健康食品市場に流通する紅豆杉製品の基原植物を同定するため、同製品及び*Taxus*属植物試料について、葉緑体DNAの

さらに、その使用部位が非医の材部であることを確認した「紅豆杉」製品について、paclitaxel (PTX)含量をUPLC-UV分析にて定量し、比較としてイチイ*T. cuspidata*の各部位においても、その含量を調査したところ、*T. cuspidata*における各部位のPTX含量は、樹皮>葉>種子>枝>心材>仮種皮の順であり、「紅豆杉」製品とイチイの心材の定量値は、ほぼ同程度であることが分かった。これらの結果から、イチイの種子及びコウトウスギの心材を、「非医薬品」から「専ら医薬品」に移行する改正案を作成した。

また、専ら医薬品であるカスカラサグラダ及びフラングラ皮を使用と表示された健康食品の流通が認められたことから、塩基配列解析による種同定とLC/MSによる成分組成解析を行ったところ、それぞれに特徴的なクロマトグラムが得られ、表示通りの原料を含むことが確認された。

さらに、沖縄に産するカキノキ科植物であるリュウキュウガキ(*Diospyros maritima*)について、その果実は毒とされているが、時として、「柿」という名称から、誤食の可能性もあるため、成分検討を行ったところ、カウレン誘導体、フラボン配糖体、トリテルペン配糖体とメガステイグマンを単離した。ただし、危害要因成分と予測していたナフトキノン誘導体の単離には至らなかった。さらに、沖縄に産するレンプクソウ科(スイカツラ科)植物であるソクズ(*Sambucus chinensis*)について、アシタバとソクズの若葉がよく似ており、近年、沖縄においてソクズの青汁がアシタバジュースとして販売され健康被害が報告されていることから、ソクズの化学成分について検討した。その結果、本植物の葉部より数種類の青酸配糖体が単離され、これを青汁ジュースとして飲用することは危険であると考察された。

また、韓国において誤用が問題となったハクシュウ及びイヨウイケマの市場品を用いて TLC 分析を行い、種々の分析条件で検討した結果、イヨウイケマにハクシュウと判別しうる明瞭なスポットを観察し、当該スポットの成分について単離構造決定した。

さらに、強壯用健康食品中に ED 治療薬類縁体が混入され、このものが原因と考えられる健康被害が発生していることや、近年では、インターネットを介して ED 治療薬を購入するケースもあることから、健康食品中からの単離が報告されている新規 ED 治療薬類縁体について文献調査を行った。その結果、2017 年以降、日本、韓国、台湾、シンガポールの 4 カ国から、計 9 化合物が報告されており、その内訳は、7 化合物が sildenafil 誘導体、残り 2 化合物は、tadalafil 誘導体であった。このうち、dithiopropylcarbodenafil, dimethyldithiodenafil 及び desmethylpiperazinyl propoxysildenafil の流通に備え、同化合物の標準品を購入し、各種機器分析データ及び LC-PDA-MS 分析法をまとめた。

食薬区分の量的規制に関する研究では、従前の研究で確立した Sennoside A, B の LC-MS による検出条件をセンナ茎およびハネセンナ含有健康食品に適用して、定量分析を行った結果、センナ茎含有健康食品においては全てのサンプルから Sennoside が検出され、ハネセンナ含有健康食品においては 42 製品中 37 製品から Sennoside が検出された。また、ハネセンナ含有健康食品のうち 4 製品について 1 日あたりの Sennoside 摂取量が通常医薬品として用いられる用量 (12 mg/日) を超過するものが見られた。また、日局センナおよびハネセンナ葉の識別に適した化学成分の探索を目的として LC-MS データによる多変量解析を行ったところ、センナを判別する指標成分として Sennoside A, B, C および D, Tinnevellin glucoside, Isorhamnetin 3-O-gentiobioside, Vicenin-II の 7 化合物、ハネセンナを判別する指標成分として Kaempferol, Kaempferol diglucoside の 2 化合物を見出した。

さらに、トウゲシバ (*Huperzia serrata*) (ヒゲノカズラ科) は、全草がセンソウトウの名称で、「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質 (原材料) リスト」(非医リスト) に掲載されており、トウゲシバエキス含有健康食品が市場に流通しているが、その含有成分であるアルカロイド Huperzine A によって吐き気や発汗に至った事例が報告されており、イタリアでトウゲシバエキス含有ダイエット用ハーブとの因果関係が疑われる薬物誘発性肝障害と診断された事例も報告されている。そこで、市販のトウゲシバエキスおよび Huperzine 含有健康食品について UHPLC-PDA-MS を用いて Huperzine A の分析を行い、1 日あたりの Huperzine A 摂取量を算出した。

食薬区分リストの整備に関する研究では、食品衛生法改正に伴う指定成分制度の構築と連動し

て、現行の非医リストの内容について、原材料の基原や使用部位、名称、別名等の項目と共に、含有成分の種類とその毒性、市場流通実態、健康被害情報、食経験等を調べ、エンベリア、カイコウズ、カンレンボク、クジチョウ、ケイコツソウ、コオウレン、ハナビシソウ、ヒヨドリジョウゴ、ヒルガオ、ビンロウジ、ルリヒエンソウについて、専医リストへの移行を提案する資料等について整備した。

また、セントウソウについて既報の薬理作用や毒性情報などを調査し、センソウトウの含有成分として報告のあった 119 化合物中 113 化合物がアルカロイドであり、そのうち 4 成分 (lycopodine, lycocotinine, huperzine A, huperzine B) の急性毒性を調査した結果、lycopodine 及び huperzine B は劇薬相当、huperzine A は毒薬相当であった。以上の調査結果から、センソウトウは、「非医リスト」から「専ら医リスト」に移行することが妥当であると考察した。

研究分担者

合田 幸広 国立医薬品食品衛生研究所
副所長
丸山 卓郎 国立医薬品食品衛生研究所
生薬部第一室長
内山 奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所
生薬部第二室長
大塚 英昭 安田女子大学薬学部教授
西川 秋佳 国立医薬品食品衛生研究所
客員研究員
小川久美子 国立医薬品食品衛生研究所
病理部長
辻本 恭 東京農工大学工学部特任助教

A. 目的

人が経口的に服用する物について、医薬品に該当するか否かの判断は、「医薬品の範囲に関する基準」(平成 31 年 3 月 22 日付厚生労働省医薬・生活衛生局長通知(薬生発第 0322 第 2 号)の別紙)に基づいて行われ、その判断例が令和 3 年 5 月 12 日薬生監麻発 0512 第 1 号、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知「食薬区分における成分本質(原材料)の取扱いの例示の一部改正について」の別添に、「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト(専医リスト)」及び「医薬

品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質(原材料)リスト(非医リスト)」として示されている。

無承認無許可医薬品の流通は、適正な医療機会の喪失等による様々な健康被害の発生が予想されるため、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課(監麻課)と密接に連携し、専医リスト・非医リストに例示されていない成分本質(原材料)について、都道府県の薬務課を通じて事業者より厚生労働省へ照会された場合は、医薬品としての使用実態、麻薬様作用、薬理活性等を調査し、専ら医薬品に分類すべきであるか注意深く検討する必要がある。また、無承認無許可医薬品流通の監視を念頭に、グレーゾーンにある成分本質について予め調査・分析を進めることにより、迅速に監視・指導できる体制を整える必要がある。さらに、近年、原材料を高濃度に濃縮して製造する健康食品が見受けられることから、従前の研究において提案した量的規制案の社会実装について検討する必要がある。また、機能性表示食品の流通等により既存の例示リストの示す範囲の明確化が求められていることに対応し、既存リストの見直しを行う必要がある。

このような状況において本研究は、専ら医薬品たる成分本質を適切に判断するための調

査・分析を行い、また、量的概念を含む判断基準の社会実装について検討し、同時に、既存の例示リストの見直し・整備を行うことで、無承認無許可医薬品の流通を防止し、国民の健康と安全を確保する目的で行われる。

『食薬区分の判断に関する検討』では、無承認無許可医薬品の調査と分析、有害性評価に関する研究の他の分担研究と連携しながら、文献調査等を行い、医薬生活衛生局監視指導・麻薬対策課長が招集する「医薬品の成分本質に関するワーキンググループ」（食薬区分 WG）のための調査・検討を行った。

『グレーゾーンの植物体に関する研究』では、「カツアバ製品の含有成分について」の研究として、カツアバ製品中に含まれるアルカロイドの探索を目的に、ドラージェンドルフ試液陽性成分について単離、同定を行った。なお、カツアバはブラジルなどで使用される生薬であり、日本国内においては食薬区分上、非医薬品に分類され、強壯などを目的とする健康食品の原料として流通している。カツアバの基原植物は *Erythroxylum catuaba* とされているが、*Trichilia catigua* を基原植物とする場合もあり、これらが混同されている可能性もある。*Erythroxylum* 属にはコカノキ (*E. coca*) をはじめとして、アルカロイドを含有する種が存在しており、これらがカツアバとして製品中に入っていた場合、摂取した人が健康被害を起こす恐れがある。

『イチイ属植物由来植物製品の鑑別に関する研究』として、市場に流通する『紅豆杉』の使用部位の鑑別法を確立するべく、『紅豆杉』の基原植物の1つである *T. wallichiana* s. l. 及び日本国内に流通するイチイ *T. cuspidata* の枝を用い、イチイ属植物の樹皮、皮部、材部の組織形態との比較検討を行った。なお、イチイ科 (*Taxaceae*) イチイ属 (*Taxus*) 植物は樹皮にジテルペンアルカロイド taxine や paclitaxel

(taxol) を含むとされ、日本では『いちい』、『あらざ』の名で民間的に枝、葉が用いられるほか、中国では『紫杉』の名で葉、小枝が通経、利尿の目的で糖尿病や腎疾患に、樹皮は古来糖尿病に用いるとされる。近年、これらの仲間である *T. wallichiana* や *T. media* の材が『紅豆杉茶』と称され、リウマチ痛の緩解や癌に良いなどとして茶剤として流通するものが市場で見いだされるようになった。コウトウスギ（紅豆杉）は、材の食品利用は可能なものの、ジテルペンアルカロイド類を含む樹皮は『専ら医薬品』として扱われる成分本質であるため、商品に混入されてはならない。

『遺伝子情報による「紅豆杉」製品の基原植物の同定について』の研究として、「紅豆杉」と称する健康食品製品の安全性評価のため、同製品に使用されている *Taxus* 属植物の遺伝子鑑別を行なった。なお、コウトウスギは、中国に分布するイチイ科イチイ属植物、*Taxus wallichiana* であり、原変種である var. *wallichiana* の他、var. *mairei* 及び var. *chinensis* の3変種が存在し、それぞれ、須弥紅豆杉、南方紅豆杉、紅豆杉と呼称される。コウトウスギも含めて、*Taxus* 属植物の多くには、抗腫瘍活性物質である paclitaxel (PTX) をはじめタキサン型ジテルペンアルカロイドが含まれている。

『「紅豆杉」製品及びイチイ (*Taxus cuspidata*) の各部位におけるパクリタキセル (PTX) 含量について』として、「紅豆杉」の同属植物であるイチイ (*Taxus cuspidata*) は、樹皮、葉、心材が専ら医薬品に区分され、果実が非医薬品に分類されているため、材のみからなると確認された「紅豆杉」製品についても、安全性確保の観点から、PTX の含量を UPLC-UV 分析により定量した。さらに、心材部の含量比較のため *T. cuspidata* を用いて、部位別（樹皮、葉、心材など）に定量分析を行い、イチイ属植物の食薬区分上の判断のためのデータを取得した。

「健康食品として流通するカスカラサグラダ及びフラングラ皮製品の基原種と成分について」の研究として、カスカラサグラダ及びフラングラ皮を原料と表記している健康食品について、これらの製品の実態把握を目的に、塩基配列解析による原料植物の鑑別及びLC/MS分析による、アントラキノン類の組成解析を行った。なお、カスカラサグラダ及びフラングラ皮は、それぞれ、*Frangula purshiana* (Syn.: *Rhamnus purshiana*) 及び *F. alnus* (Syn.: *Rhamnus frangula*; 和名 セイヨウイソノキ) の樹皮由来の生薬であり、カスカラサグラダは、日局7 (第二部) 及び日局8に収載されており、現在でも、European Pharmacopoeia 及び US Pharmacopoeia に収載されている。センナと同様に、瀉下目的で使用される西洋生薬としてカスカラサグラダ及びフラングラ皮が知られており、これらの生薬も、cascarosides や glucofrangulins などのアントラキノン類を含有しており、センナと同様の機序により瀉下作用を発揮すると考えられる。

「リュウキュウガキの化学成分に関する研究」として、リュウキュウガキの成分の検索を行った。なお、リュウキュウガキ (*D. maritima*) は沖縄本島から先島諸島にわたって自生しており、芳醇な果実を結ぶことが知られ、一般に毒といわれているが、一見喫食が可能であると見間違えられる可能性がある。この実にはナフトキノンであるが含まれ毒性を示す物質であるとされている。

「ソズクの化学成分に関する研究」として、ソズクの成分検索を行った。なお、ソズク (蒴藋 *Sambucus chinensis*) はレンプクソウ科 (以前はスイカズラ科とされていた) ニワトコ属の多年草で、本州から九州、沖縄まで分布し、東南アジア等でも普通に分布しているが、これらは近縁種と言われて、大変変種の多いことでも知られている。アシタバとよく似ており、近年、沖縄において本植物の青汁がアシタバジュースとして販売され健康被害が報告されている。

「ハクシュウの成分研究」として、ハクシュウについて成分精査を行い、イヨウイケマと判別可能な簡便法として紫外線 (UV) 照射による薄層クロマトグラフ (TLC) 法を検討した。なお、カシュウ (何首烏) はツルドクダミ (*Polygonum multiflorum* Thunberg) の塊根を基原とする第17改正日本薬局方収載の生薬であるが、韓国ではカシュウの代わりにハクシュウ (白首烏; *Cynanchum wilfordii* Hemsley の根) も使用されてきた。近年、ハクシュウ配合の健康食品が主に更年期障害を改善する目的で、韓国国内で流通している。一方で、2015年に韓国市場に流通するハクシュウ配合製品を調査した結果、65%の製品でハクシュウと形態が類似しているイヨウイケマ (異葉牛皮消) が使用されていることが明らかとなり、それらの誤用が社会問題となっている。イヨウイケマは、*Cynanchum auriculatum* Royle ex Wight の根を基原とし、体重減少などの毒性を有することが報告され、アメリカ食品医薬局 (FDA) のデータベースでは有毒植物とされている。また、従前の研究において、日本国外でカシュウ、ハクシュウ、イヨウイケマとして流通する生薬の基原種について、成分と遺伝子の両面から実態を調査した結果、カシュウとして販売されていたもののなかに誤った基原種由来のものが存在し、また、国外でハクシュウとして流通するもののなかには、イヨウイケマの基原種やその他の種由来のものが見られることを明らかとしている。日本においては、ハクシュウとイヨウイケマの誤用は報告されていないが、今後、日本でも流通する可能性も考えられる。

「健康食品中から見出された新規 ED 治療薬類縁体の文献調査について」として、国立衛研及び地方自治体における無承認無許可医薬品の分析業務への情報提供のため、学術誌上に新規流通が報告された ED 治療薬類縁体の文献検索を行った。なお、厚生労働省では、昭和46年の薬務局長通知、「無承認無許可医薬品の指導取り締まりについて」を順次、改定し、「医

薬品の範囲に関する基準」を提示するとともに、監視業務を強化している。近年、国内の市場品から新規の ED 治療薬類縁体が報告されるケースは無くなっていったが、2018 年に再び、我が国からの報告がなされた。

「Dithiopropylcarbodenafil の LC-PDA-MS 分析について」として、海外において新規に流通事例が報告された化合物群を含有する健康食品が流通した場合に備え、それらの内、dithiopropylcarbodenafil の標準品を購入し、各種機器分析データと LC-PDA-MS 分析法をまとめた。なお、2017 年から 2018 年までに、海外における ED 治療薬の新規類縁化合物は、11 種類報告されており、いずれも強壮用健康食品中から発見された。過去に、海外での報告から数年後、日本国内の市場品から検出される例も認められており、今後も監視業務を継続する必要があると考えられる。

「dimethyldithiodenafil 及び desmethylpiperazinyl propoxysildenafil の LC-PDA-MS 分析について」として、海外において新規に流通事例が報告された化合物群を含有する健康食品が流通した場合に備え、それらの内、dimethyldithiodenafil 及び desmethylpiperazinyl propoxysildenafil の標準品を購入し、各種機器分析データと LC-PDA-MS 分析法をまとめた。

『食薬区分の量的規制に関する研究』では、「センナ茎およびハネセンナ含有健康食品における Sennoside の定量分析」として、従前の研究にて見出した UPLC-MS により Sennoside A および B を独立したピークとして得る条件について、市販のセンナ茎またはハネセンナ含有健康食品の分析に適用し、製品中に含まれる Sennoside の定量分析を行った。なお、ハネセンナ (*Cassia alata*) は「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質 (原材料) リスト」(非医薬品リスト) に掲載されており、キャンドルブッシュ、ゴールデン

キャンドル等の名称で、痩身、便秘の解消などの目的で、健康食品として広く流通している。ハネセンナには瀉下作用を有する Sennoside 類が含まれているため、市販のハネセンナ (キャンドルブッシュ) を含む製品に関する健康被害事例も報告されている。

「LC-MS を用いた Cassia 属ハネセンナおよびセンナの分析に関する研究 (2)」として、従前の研究にて見出した UPLC-MS により Sennoside A および B を独立したピークとして得る分析条件を用いて、日局センナとハネセンナをサンプルとして、その両者を化学的に識別する成分の探索を LC-MS データの多変量解析によって行った。

「トウゲシバエキスおよび Huperzine 含有健康食品における Huperzine A の定量分析」として、市販のトウゲシバエキスおよび Huperzine 含有健康食品についてその安全性を確認するため UHPLC-PDA-MS を用いて定性分析を行うとともに、Huperzine A の定量分析を試みた。なお、ヒゲノカズラ科植物であるトウゲシバ (*Huperzia serrata*) は、全草がセンソウトウの名称で、非医リストに掲載されており、認知・記憶機能の改善や記憶・学習能力の向上の目的で、トウゲシバエキス含有健康食品として広く流通している。また、Huperzine A は *H. serrata* より 1986 年に上海薬物研究所の Liu らによって単離・構造決定されたアルカロイドであり、強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有している。さらに、NMDA 型グルタミン受容体拮抗作用が示され、アルツハイマー型認知症治療薬として期待が持たれ研究がすすめられていた。一方、マウスに対する比較的強い致死活性があることから、Huperzine A が含まれる健康食品を過剰摂取した際に健康被害を引き起こす可能性が考えられる。

『食薬区分リストの整備に関する研究』では、「非医リストの見直しに関する研究」として、食品衛生法改正に伴う指定成分制度の構築と

連動して改めて非医薬品リストの精査を行い、専ら医薬品リストへの移行の候補としての20品目とその理由等について報告した。また、これらを含む11品目について、食薬区分WGにて、非医リストより専医リストへの移行について審議を受けることとなり、その審議資料の整備を行った。

「センソウトウ(トウゲシバ)の成分本質(原材料)の分類変更に関する調査」として、現在非医リストに分類されているセンソウトウについて、既報の薬理作用や毒性情報などを精査し、非医リストから専ら医リストへの移行の可能性について検討するための基礎的調査を行った。

B. 研究方法

B-1. 食薬区分の判断に関する検討

「食薬区分の判断に関する検討」では、主に以下の①～⑩の調査項目について検討した。

- ①名称、他名等、部位等、備考
- ②学名、基原植物和名等、生薬名、英名等
- ③医薬品としての使用実態があるか
- ④毒性データ
- ⑤アルカロイド、毒性タンパク、毒薬劇薬指定成分等を含むか
- ⑥麻薬、向精神薬及び覚醒剤様作用があるもの(類似化合物も含む)及びその原料植物であるか
- ⑦主要な二次代謝産物等
- ⑧主要な生理活性
- ⑨その他注意すべき点
- ⑩指定医薬品または要指示医薬品に相当する成分を含むか

なお、本調査では、原著論文以外に、主に以下の参考文献を使用した。

- 1：日本薬局方(17局)
- 2：日本薬局方外生薬規格2018
- 3：(新訂)和漢薬，医歯薬出版(赤松金芳)
- 4：中薬大辞典，小学館
- 5：The Complete German Commission E

Monographs Therapeutic Guide to Herbal Medicines, The American Botanical Council (Com E)

6：Botanical Safety Handbook, American Herbal Products Association

7：Dictionary of Plant Toxins, Jeffery B. Harborne FRS, Herbert Baxter, Willey

8：WHO Monographs on Selected Medicinal Plants

9：ブラジル産 薬用植物事典(橋本梧郎)

10：和漢薬百科図鑑(難波恒雄)

11：原色牧野和漢薬草大図鑑，北隆館

12：(原色) 牧野植物大図鑑：北隆館

13：日本の野生植物，平凡社

14：園芸植物大辞典，小学館

15：世界の植物，朝日新聞社

16：中国薬典2015

B-2. グレーズーンの植物体に関する研究

「カツアバ製品の含有成分について」では、カツアバ製品中に含まれるアルカロイドの探索を目的に、ドラージェンドルフ試液陽性成分について単離、同定を行った。成分分画は、カツアバ製品粉末に CHCl_3 と NH_4OH を加えて振とうし、 CHCl_3 層を回収したものについて、Flash chromatographyに供して行った。構造解析には、高分解能LC-MS OrbiTrap LTQ XL (Thermo Fisher)及びNMR ECZ600又はECZ800 (Jeol)を用いた。

また、「イチイ属植物由来植物製品の鑑別に関する研究」では、試料として日本国内にて流通していた商品『紅豆杉』(ティーバッグ仕様)、及び比較植物の*Taxus wallichiana* Zucc. s.l. (中国名：南方紅豆杉)、イチイ *T. cuspidata* Siebold et Zucc. (中国名：北方紅豆杉)を用い、主として横切片を作成し、必要に応じて Sudan III 染色液やフロログルシン塩酸反応による呈色反応のほか、Eau de Javellを用いた漂白、透明化を施した後、光学顕微鏡(オリンパスBX51)下にて観察した。

「遺伝子情報による「紅豆杉」製品の基原植物の同定について」では、試料として前述の中国上海の植物園より譲渡された植物標本 (*Taxus wallichiana* var. *mairei* 及び *T. media*) 及び北海道帯広で採集したイチイ (*T. cuspidata*) 並びに日本国内にて流通していた商品『紅豆杉』(ティーバッグ仕様)を用い、ゲノム DNA を抽出、精製し、葉緑体 DNA の *trnS-trnQ* の遺伝子間領域を、PCR により増幅した。PCR 産物を精製した後、ダイレクトシーケンスにより塩基配列を決定し、塩基配列の整列は、ClustalW により行い、系統樹は、Kimura の 2 パラメーターモデルにより作成した距離行列に基づき、NJ 法により構築した。

「「紅豆杉」製品及びイチイ (*Taxus cuspidata*) の各部位におけるパクリタキセル (PTX) 含量について」では、試料として前述の国内流通品『紅豆杉』及び北海道帯広で採集したイチイ (*T. cuspidata*) を用いた。イチイを樹皮、葉、枝、心材、仮種皮、種子の 6 つの部位に分離し、それぞれを乾燥後に粉碎し、各部位ごとにメタノールで抽出し、固相抽出カラムにて前処理し、溶媒を留去後の残渣にメタノールを加え、メスフラスコに移して定容し、0.45 μ m のメンブレンフィルターでろ過したものを分析試料とした。「紅豆杉」製品の茶剤エキスは、水にて煮沸抽出し、同様に前処理、定容、ろ過を施して調製した。分析は UPLC-PDA-MS にて行った。

「健康食品として流通するカスカラサグラダ及びフラングラ皮製品の基原種と成分について」では、医薬基盤・健康・栄養研究所・薬用植物資源研究センター・北海道研究部より譲り受けたカスカラサグラダ及びセイヨウイソノキ標準植物試料、及び、インターネット上の販売店より購入した健康食品製品、並びに、参考試料として、松浦薬業株式会社より譲り受けた生薬として使用されるカスカラサグラダを用い、ゲノム DNA を抽出し、ITS 領域及び葉緑体 DNA の *trnH-psbA* 領域を含む DNA を、PCR に

より増幅した。PCR 産物を精製した後、塩基配列を決定し、塩基配列の整列は、ClustalW により行った。また、各試料をミキサーミルで粉碎し、粉末にメタノールを加えて振とう抽出を行った。抽出液を遠心し、上清を試料溶液として LC/MS 分析に供した。

「リュウキュウガキの化学成分に関する研究」では、先島諸島八重山郡竹富町で採集したリュウキュウガキの葉を MeOH で抽出し、濃縮残渣を水に懸濁して、EtOAc で分配して EtOAc 可溶画分と水可溶画分を得た。水画分はさらに 1-BuOH と分配して 1-BuOH 画分を得た。1-BuOH 画分を Diaion HP-20, silica gel カラムクロマトグラフィーで精製し、得られた化合物は、核磁気共鳴スペクトルを中心とする、機器分析によってその構造を明らかとした。トリテルペンサポニン及びその加水分解物については A549 細胞におよび *Leishmania major* に対する生物活性を検討した。

「ソズクの化学成分に関する研究」では、沖縄県中頭郡本部町で採集したソズク (*S. chinensis*) の地上部 (5.45 kg) を MeOH で抽出し、濃縮残渣を水に懸濁して、EtOAc で分配して EtOAc 可溶画分と水可溶画分を得た。水画分はさらに 1-BuOH と分配して 1-BuOH 画分を得た。1-BuOH 画分を Diaion HP-20, silica gel カラムクロマトグラフィー、液滴向流クロマトグラフ (DCCC)、高速液体クロマトグラフ (HPLC) で精製して 8 種の化合物を得た。

「ハクシュウの成分研究」では、ハクシュウを 80% メタノール中でホモジナイズし、濾過後、濃縮し、*n*-ヘキサン、酢酸エチル (EtOAc)、*n*-ブタノール (BuOH) で順次分配し、*n*-ヘキサンエキス、EtOAc エキス、*n*-BuOH エキス、 H_2O エキスを得た。EtOAc エキスを Chromatorex ODS カラムクロマトグラフィー等で分取し、cynandionene A 等を得た。また、*n*-BuOH エキスを Diaion HP-20 カラムクロマトグラフィー等を繰り返し、2-*O*- β -laminaribiosyl-4-hydroxyacetophenone 等を得た。

一方、イヨウイケマを 80% MeOH 中でホモジナイズし、濾過後、濃縮し、n-ヘキサン、EtOAc、n-BuOH で順次分配し、n-ヘキサンエキス、EtOAc エキス、n-BuOH エキス、H₂O エキスを得た。EtOAc エキスを MeOH に溶解し、分取 TLC [n-ヘキサン：アセトン (1:1)] で分取し wilfoside C1N 等を得た。

得られた化合物については、NMR スペクトル等の各種機器分析データを文献値または標品データとの直接比較により同定した。

TLC による分析では、粉碎したハクシュウまたはイヨウイケマをそれぞれ MeOH で超音波処理 (5 分間) により抽出し、抽出液を遠心分離後、その上澄みを試料溶液とした。試料溶液をそれぞれ 5 μ L スポットし、展開溶媒 [EtOAc:H₂O:MeOH:酢酸 (200:10:10:3)] で約 8 cm 展開後、UV (254 nm) 照射下で検出した。

「健康食品中から見出された新規 ED 治療薬類縁体の文献調査について」では、Google Scholar を用い、"sildenafil" / "vardenafil" / "tadalafil" と "dietary supplement" でコンビネーション検索し、2017 年以降の報告を抽出した。

「Dithiopropylcarbodenafil の LC-PDA-MS 分析について」では、ED 治療薬及びその類縁化合物を含有する健康食品 2 製品、並びに Dithiopropylcarbodenafil の標準品について、LC-PDA-MS を用いて分析条件の検討を行った。

「dimethyldithiodenafil 及び desmethylpiperazinyl propoxysildenafil の LC-PDA-MS 分析について」では、ED 治療薬及びその類縁化合物を含有する健康食品 2 製品、並びに dimethyldithiodenafil 及び desmethylpiperazinyl propoxysildenafil の標準品について、LC-PDA-MS を用いて分析条件の検討を行った。

B-3 食薬区分の量的規制に関する研究

「センナ茎およびハネセンナ含有健康食品における Sennoside の定量分析」では、市販の日

局センナ、ハネセンナ葉、センナ茎含有健康食品およびハネセンナ含有健康食品を検体とし、ミキサーミル MM400 (Verder Scientific 社製) にて粉碎した後、得られた粉末試料を 70% MeOH にて抽出し、LC-MS 分析条件に附した。また、粉末試料を熱水に懸濁し、湯浴 (70 °C) 中マグネティックスターラーを用いて攪拌したものを 50% MeOH に溶かして試料溶液とし、同様に LC-MS 分析条件に附した。LC-MS 分析には UltiMate 3000 RS LC system および Q Exactive Quadrupole-Orbitrap ハイブリッド型質量分析計 (Thermo Fisher Scientific 社製) を用いた。

「LC-MS を用いた Cassia 属ハネセンナおよびセンナの分析に関する研究 (2)」では、市販の日局センナ及び栽培品のハネセンナ葉を検体とし、ミキサーミルにて粉碎した後、得られた粉末試料を 70% MeOH にて抽出し、LC-MS 分析条件に附した。測定データをメタボローム解析ソフトウェア Progenesis Q1 ver. 2.0 (Waters) で処理し、ピークの検出、アライメントを行い、EzInfo (Waters) でデータマトリクスを作成し、SIMCA Ver. 14 (Umetrics) を用いて判別分析を行った。

「トウゲシバエキスおよび Huperzine 含有健康食品における Huperzine A の定量分析」では、インターネットで販売されているトウゲシバエキスまたは Huperzine 含有健康食品を検体とし、ミキサーミルにて粉碎した後、得られた粉末試料を MeOH にて抽出し、LC-PDA-MS 分析に附した。

B-4 食薬区分リストの整備に関する研究

「非医リストの見直しに関する研究」では、非リストの植物由来の品目について、原材料の基原や使用部位、名称、別名等の項目と共に、含有成分の種類とその毒性、市場流通実態、健康被害情報、食経験等を調べ、「非医リスト」に収載されることの妥当性について検討した。このうち、11 品目について、専医リストへの移行

を提案する根拠となる資料を集めた。

「センソウトウ(トウゲシバ)の成分本質(原材料)の分類変更に関する調査」では、センソウトウ(トウゲシバ)の1)成分本質(原材料)の概要:植物・動物等由来,2)含有成分等に関する情報,3)成分本質の医薬品としての使用実態に関する情報,4)含有成分等の医薬品としての使用実態に関する情報,5)食経験に関する情報,6)成分本質の安全性に関する情報,7)含有成分等の安全性に関する情報,8)諸外国における評価と規制に関する情報について、文献、各種公定書やデータベースなどを参考とし、調査を行った。

(倫理面への配慮)

ヒト由来サンプル及び実験動物を使用しておらず、該当する事由はない。

C. 結果・考察

C-1. 食薬区分の判断に関する検討

新規に調査以来のあった天然物は以下の16品目であった。

パスチャカは、ペルーの中央アンデス山系に自生するゼラニウム属ハーブであり、抗糖尿病作用を持つことが知られている。本品については、成分的な研究は、殆どないものの、生理活性についての論文において、成分構成の表があり、カテキンや、エピガロカテキン、クエルセチン等ポリフェノールを含むとの記載があるのみである。一方で、特許関係には、男性ホルモン様作用、testosterone 5- α -reductase 阻害作用(ノギリヤシ油相当)、 α -グルコシダーゼ阻害作用等の報告があるものの、RTECSには、評価に役に立つデータは存在しなかった。このうち、特開2007-230988では、本品エキスに男性ホルモン様作用があると報告しており、最低活性量として、一日量10mg/kgで効くとされている。従って、ヒト体重50kgとして、500mg投与すると男性ホルモン作用があるとすれば、医薬品としての活性レベルである物と考え

ることも可能と推定された。他方、専ら医薬品としてしての使用実態があるわけではないので、この点で、WGでの議論が重要と考えられた。ただし、動物実験の結果を見ると(パウダー1%)、この量では安全性に問題無く、またヒト試験で1.2g/day(Glycactive Stress Research 22015: 2(4), 208-216)でも問題ないとのデータも報告されており、基本的に量の問題であるとも考えられた。

コウキクサは、学名が不適切で、*Lemna minor* L.であるべきである。また、この学名は、The plant listでウキクサ(浮草、*Spirodela polyrhiza*)のシノニムとなっているが、*S. polyrhiza*の抽出物については、ipでmouseに対してLD50が150mg/kgとなっている。ただし、通常、LD50値が出ているときは、Effect欄は空欄であるべきだが、M10(尿量増加)となっており、その原因は不明である。もし、LD50が150mg/kgとすると、WGでの議論が重要と考えられる。また、コウキクサの同属の*Lemna paucicostata* Hegelmだと、さらにip mouseでLD50が100mg/kgで劇薬基準となる。ただし、これにもEffectがあり、H30血管その他の変化、M10となっているおり注意深い議論が必要である。

インド月桂樹は、クスノキ科で、精油が豊富な植物で、抗糖尿病、抗高脂血症等に関する生理活性が報告されているが、これはケイヒでも同様である。精油からは、cinnamyl acetate, cinnamaldehyde, linalool, eugenol等が主成分として同定され、これらのうち、eugenolのLD50値は、iv mouse 112mg/kg, oral rat 810mg/kgとやや強いが、通常の用途で特に問題はないと考えられる。また、アルカロイドは同定されておらず、食経験とケイヒの類縁植物であることを考え合わせると、非医薬品であるものとする。ただし、名称は、世界有用植物事典での記載のタマラニッケイを推奨する。

肝臓エキスは、その名称では、医療用医薬品原料であるが、カツオ肝臓の場合は、一般用医

薬品（第二類）の原料（レバコール）で、医療用医薬品原料についての精査が重要と考える。

霊芝は、子実体とすれば、食経験より非医と考えられるが、菌糸体の場合、菌糸体による固形培地の分解物や菌糸体の自己消化成分なども含まれ、その主な物質として多糖類、蛋白質、核酸、微量元素、リグニン、リグニンの分解産物であるポリフェノール類などについても考慮する必要がある。従って、菌糸体については、培地も含めて製造方法を考慮して食薬区分を議論する必要があるかもしれない。

Polygonum tinctorium は、その構成成分が、主にフラボノイド系のポリフェノール類の配糖体で、さらに一応の食経験と、ラットの急性経口毒性試験の結果を考え合わせると、非医と推定するが、タデであるため、生薬、青黛を製造する原料にもなり得るので、その点について議論が必要と考える。

ソリザヤノキは、oral, mouse で LD50 が 487mg/kg の lapachol を含有することについて、議論が必要と思われる。

キバナオランダセンニチの葉・花・茎葉、ガルシニア・インディカの果皮、ソリザヤノキの樹皮及びエフエドリンアルカロイド除去麻黄エキス（EFE）については、成分本質自体あるいは含有成分の毒性、医薬品としての使用実態、食経験等に関する調査結果より、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。ただし、同属植物のガルシニア・カンボジアについて、平成 14 年 3 月 7 日に「ガルシニア抽出物を継続的に摂取する健康食品に関する情報提供について」（食発第 0307001 号通知）が発出され、「過剰摂取を控える旨の注意喚起を表示や説明書等により、当該食品を利用する消費者に見易く且つわかりやすく行うこと。」等が通知されている。幸い我が国ではガルシニアパウダーによる健康被害情報を報告されていないが、近年、海外においては多くの健康被害情報が報告されており、ガルシニア・インディカの主な含有成分（ヒドロキシクエン酸, Garcinol

等のベンゾフェノン類、アントシアニン類）はガルシニア・カンボジアと共通していることを鑑み、ガルシニア・カンボジアと同様の注意喚起を実施する必要があるか検討する必要があるものと思われる。

EFE の原料であるマオウは専医リストに掲載され、海外においても注意を要する素材として扱われている。今回申請のあった製品を、申請者以外の事業者が製造した場合、今回と同等の安全性が保証されとは限らないため、EFE を独立の品目として一般化して非医リストに掲載することは妥当ではないと考察した。

キュウリ抽出物については、個別の製品（加工食品、中間加工品）であるため、食薬区分 WG における議論の対象ではないと考察した。

ゴマについて、種子、種子油、根は既に非医リストに掲載されているが、新たに葉及び地上部の食薬区分判断の申請があった。ゴマの葉及び地上部に関する毒性、医薬品としての使用実態、食経験等に関する調査結果より、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。

専医リストに既掲載のブクリョウについては、食薬区分見直しに関する申請があったが、我が国においてほとんど食品として利用されず、専ら医薬品目的に使用されており、専医に留め置くことが妥当と考察した。

次に、調査依頼のあった化学物質等のうち、ジオスゲニン、酸化亜鉛、エルゴチオネイン、ベータヒドロキシ酪酸及びピテアクリンについては、成分本質自体あるいは含有成分の毒性、医薬品としての使用実態、食経験等に関する調査結果より、安全性に特段の問題はなく、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。

ホスファチジルイノシトールについては、提出されたデータが、大豆より抽出精製したレシチンに酵素処理を行い、ホスファチジルイノシトールを濃縮精製したものについて検討されたものであり、ホスファチジルイノシトールそ

のものに関するデータではないため、この点の扱いについて WG における議論が必要であると思われた。

還元型グルタチオンについては、日本薬局方収載のグルタチオンと同一のものであり、グルタチオンは国内で医療用医薬品としての使用実態があり、既に専医リストに収載されているため、還元型グルタチオンも医薬品に該当すると判断することが妥当と考察した。

この他に、専医リストに既収載のグルタチオン、1-デオキシノジリマイシン、タウリン、γ-オリザノール、S-アデノシル-L-メチオニンについて、食薬区分見直しに関する申請があった。グルタチオン、タウリン、γ-オリザノール、S-アデノシル-L-メチオニンについては、日本あるいは海外にて医療用医薬品成分として使用実績があり、食薬区分の見直しを行うべき新たな知見が生じたわけではなかったため、いずれも専医リストに留め置くことが妥当と考察した。1-デオキシノジリマイシンについては、血糖降下作用、脂肪蓄積抑制作用が報告されており、これらは医薬品として規制する必要があるものと考えられるため、専医リストに留め置くことが妥当と考察した。

新規に調査以来のあった化学物質等は以下の20品目であった。

ノルタダラフィル、ノルカルボデナフィル、プロポキシフェニルノルアセチルデナフィルは ED 治療薬類似物質であり、PDE5 の活性発現部に結合し、また実際に阻害活性を持つこと、さらに処方箋薬であるシルデナフィル、タダラフィル様の作用を意図して合成されたものと考えられることから、専ら医薬品に指定すべき成分本質と判断されると考察した。

ジメチルジチオノルカルボデナフィルについて、その構造からシルデナフィル様の作用を期待して合成された物質と推測され、その構造から容易に Phosphodiesterase 5 阻害活性を持つことが予測できる化合物であり、処方箋薬であるシルデナフィルに相当する成分であると

考えられ、保健衛生上の観点から医薬品成分として規制を行う必要があるものと考察した。

ピリミデナフィルは、その構造からシルデナフィル様の作用を期待して合成された物質と推測され、その構造から容易に Phosphodiesterase 5 阻害活性を持つことが予測され、実際にシルデナフィルの約 3.2 倍のホスホジエステラーゼ 5 阻害活性があることが報告されていた。従って、本物質は、処方箋薬であるシルデナフィルに相当する成分であると考えられ、保健衛生上の観点から医薬品成分として規制を行う必要があるものと考察した。

これらの情報は、平成 31 年 3 月 15 日、令和元年 7 月 9 日、同 9 月 13 日、同 12 月 9 日、令和 2 年 2 月 18 日、同 2 年 6 月 16 日、同 7 月 14 日、同 9 月 25 日、同 12 月 15 日、令和 3 年 3 月 5 日に開催された食薬 WG における基礎資料となった。

また別に、ホコウエイ、マツホド菌核、イリス、ニコチンアミドモノヌクレオチド、ウンカロアポ、スマック、ウシの血漿由来免疫グロブリン、エゾウコギ、ニコチンアミドリボシドクロライド、杭白菊、ワスレグサ、サナギタケ、セージ、HMB-Ca、ゴミシ、ゲンチアナ等、スペイン産ベルモット等、イリスやロクジョウ等、担当部局からの問い合わせに、科学的見地から対応した。

C-2. グレーゾーンの植物体に関する研究

「カッアバ製品の含有成分について」では、全 15 検体について TLC 分析を行った結果、6 検体で UV 254 nm に吸収を持ち、365 nm 照射により青色の蛍光を発するスポットを認めた。これらのスポットは、いずれもドラーゲンドルフ試液陽性であった。また、2 検体で、上記のスポットと Rf 値の異なるドラーゲンドルフ試液陽性のスポットを検出したが、このものは、UV 照射による吸収/蛍光を認めなかった。ドラーゲンドルフ試液陽性スポットが検出された検体のうちの前者のグループの 1 つについ

て、当該スポットの分離精製を行った。CHCl₃画分について、Flash chromatography 分取を行い、6つの画分を得た。このうち、最も精製度が高いと思われた画分について、高分解能 LC-MS 分析を行った結果、このものはほぼ単一の成分で構成されており、構造解析を進めた結果、イソプレニル化されたクマリン化合物の braylin と同定された。

「イチイ属植物由来植物製品の鑑別に関する研究」では、イチイ *Taxus* 属植物の *T. wallichiana* s.l. 及びイチイ *T. cuspidata* の枝における一般的形態を観察した後、商品『紅豆杉』の形態と比較検討したところ、『紅豆杉』商品は *T. wallichiana* s.l. の材の組織形態学的特徴とよく一致し、イチイ属植物の材が用いられていることが分かった。

『紅豆杉』商品は、中国国内の法規制を理由に、雲南省の栽培品を主に利用するとの情報がある。一方、イチイ属は大型材から茶器を製するとの情報もある。今回入手した『紅豆杉』商品からは、比較植物の髄に多く認められた石細胞がまったく認められなかったことから、『紅豆杉』の商品は、大型のイチイ属樹木の材の端材や切削くずなどを粉碎して用いた可能性も示唆される。

「遺伝子情報による「紅豆杉」製品の基原植物の同定について」において、中国の植物園より譲り受けた2つの標本（試料1, 2）は、どちらも同一の配列を示し、全長1684 bpであった。一方、イチイ *T. cuspidata*（試料3）は、全長1682 bp、紅豆杉製品は、1687 bpであった。特に、スパーサー領域の後半部に、塩基の挿入／欠失が多く認められた。それぞれの配列に対して blast search program による相同性検索を行った結果、試料1, 2の配列は、Haoらが *T. wallichiana* var. *mairei* の配列として登録しているものと一致したほか、その他の *T. wallichiana* var. *mairei* のものとして登録されている7つの配列と99.7%以上の相同性を示した。一方、試料3の配列は、Haoら、Wuらが

T. cuspidata の配列として登録しているものと完全に一致し、さらに、その他の *T. cuspidata* の配列5種と99.76%以上の相同性を示した。紅豆杉製品の配列は、Haoらが *T. wallichiana* の配列として登録しているものと完全に一致し、その他の *T. wallichiana* (var. *wallichiana*) の配列5種と99.82%以上の相同性を示した。

ここで明らかにした *Taxus* 属植物の *trnS-trnQ* IGS 配列に、Haoらが、国際塩基配列データベース (DDBJ/EMBL/GenBank; INSD) に登録している *Taxus* 属植物の配列を加えて作成した系統樹では、試料1, 2の配列は、それぞれ、データベース上の *T. wallichiana* var. *mairei* からなるクラスターに配置された。同様に、紅豆杉製品の配列も、*T. wallichiana* var. *wallichiana* の配列からなるクラスターに配置された。

以上のことから、試料2は、*T. media* として譲渡されたが、試料1と同じ、*T. wallichiana* var. *mairei*（南方紅豆杉）であった。また、今回、解析に用いた紅豆杉製品の基原植物は、相同性検索の結果からも予想された通り、*T. wallichiana* var. *wallichiana* であると同定された。

「「紅豆杉」製品及びイチイ (*Taxus cuspidata*) の各部位におけるパクリタキセル (PTX) 含量について」では、まず、PTX の LC 条件の検討を行った。PTX は3つの芳香環を含む6/8/6員環からなるタキサン型ジテルペンであり、非常に疎水性の高い化合物であることから、最初の移動相 B 比率を43%に設定し、溶出時間の短縮を図るとともに、UPLC 用カラムを使用し、Sep-Pak による前処理により調製した試料溶液について、PTX と各試料中の夾雑成分との分離を試みたところ、PTX と夾雑成分は、ベースライン分離した。続いて、PTX 抽出条件の検討を行った。抽出は、イチイ全体の粉碎試料100 mg に対し、メタノール1 mL を加え30分間、振とう抽出することにより行った。遠心分離後、上

澄み液を 2 mL メスフラスコに回収し、メタノールで定容したものを分析試料とした。残渣を同様の方法で抽出後、再度分析し、残存率を算出し、最終的に、抽出回数は 4 回と決定した。さらに、分析法のバリデーションを行い、標準品と試料の両面から評価し、検量線の直線性、併行精度、分離度、特異性、回収率いずれも良好な結果が確認された。その上で、*T. cuspidata* の各部位における定量値を求めたところ、その含量は樹皮>葉>種子>枝>心材>仮種皮の順に高いことが明らかになった。タキサン骨格を有するアルカロイドはイチイ属植物の各部位から報告されているが、種子を覆う仮種皮部分には含まれていないとされていたが、今回の測定では微量含まれていることが分かった。ただし、イチイの仮種皮部は古くから食経験があることから、食薬区分上の扱いは、現行通り、非医薬品で良いと考える。一方、種子における含量は、樹皮や葉と同程度含まれていることが確認されたことから、専ら医薬品へ移行するのが適切と考えられた。また、現在の食薬区分リストでは、種子及び仮種皮に相当する部分を「果実」と表記していると思われるが、イチイは裸子植物であり、子房を持たないことから、真正果実は存在しない。このため、現在の「果実」の表現は、「仮種皮」と「種子」に改める必要がある。以上のことから、イチイの食薬区分上の扱いは、種子を専ら医薬品に移行し、仮種皮を非医薬品に留めるべきと考える。

次に、「紅豆杉」製品とイチイの各部位における PTX の定量値を比較した。その結果、イチイの心材部分と「紅豆杉」製品は、ほぼ同程度の定量値を示し、両者に大きな差は確認されなかった。今回、我々は一連の分析において、「紅豆杉」製品の使用部位を材部と特定し、遺伝子鑑別から、基原種を *T. wallichiana* var. *wallichiana* と同定した。従って、イチイの材部と「紅豆杉」製品の定量値が同程度なのは妥当な結果と考えられた。

「紅豆杉」製品との定量値の比較では、心材

とほぼ同じ定量値を示した。また、「紅豆杉」製品は茶用飲料として用いられることから、茶剤の PTX 含量も調査した。その結果、PTX は極微量ながら含まれていることが確認された。

今回分析した「紅豆杉」製品は茶用飲料として用いられることから、茶剤中の PTX 含量も調査したところ、PTX は極微量ながら含まれていることが確認された。PTX の毒性は、LD50 が 12 mg/kg (mouse, 静脈投与) であることなどを考慮すると、本製品の摂取により、直ちに健康被害が発生する可能性は低いと考えられるが、PTX は毒薬であり、濃縮エキス製品の販売の可能性や多量摂取の危険性、イチイの食薬区分上の扱いとの整合性を考えると、材部も専ら医薬品に移行すべきものとする。ただし、茶剤については、トウシンソウの例に倣い、除外処置を検討する余地はあるものと思われる。

なお、現行の食薬区分リストでは、「ハクトウスギ」の別名が「ウンナンコウトウスギ」とされているが、ハクトウスギは、*Pseudotaxus chienii* を指し、コウトウスギとは、属レベルで異なる植物であることから、両者は、別品目として記載されるべきである。以上のことから、コウトウスギ、ハクトウスギの食薬区分上の扱いは、以下の通り改正することを提案する。専ら医薬品リストは、ハクトウスギとコウトウスギに分けた上で、コウトウスギの別名に、ウンナンコウトウスギを記載し、部位に心材を含める。一方、非医薬品リストは、ハクトウスギの別名からウンナンコウトウスギを削除し、さらに備考欄にコウトウスギの樹皮、葉、心材は、医薬品相当であることを記載し、ハクトウスギとコウトウスギが別の区分であることを明確にする。

「健康食品として流通するカスカラサグラダ及びフラングラ皮製品の基原種と成分について」では、食薬区分上、医薬品相当と判断されているカスカラサグラダ及びフラングラ皮を原料に用いたと表記されている製品が多数見受けられたことから、当該製品を購入し、遺

伝子解析及び LC/MS 分析を行った。その結果、生薬の規格外品の中に、別種基原のものが存在したものの、健康食品製品は、表示通りカスカラサグラダ及びセイヨウイソノキを原料としていることが確認された。LC/MS 分析の結果からは、それぞれの植物から報告されているアントラキノン類と推定されるピークが複数確認された。

カスカラサグラダとセイヨウイソノキは、遺伝子解析を行った2つの領域における配列の違いはわずかであったが、メタノールエキスの成分組成は、大きく異なっており、両者の区別には、遺伝子解析よりも成分化学的手法の方が有効であると思われた。これらの植物は、伝統的に下剤として使用されてきたものであり、これらを原料とする健康食品の摂取した場合、センナ及びハネセンナと同様に、様々な健康被害が発生する恐れがあり、注意が必要である。

「リュウキュウガキの化学成分に関する研究」では、リュウキュウガキより単離された化合物について構造解析を進めた結果、カウラン型ジテルペンである diosmarioside E と diosmarioside H が同定された。さらに、ebenamrioides A-D と命名した新規トリテルペンサポニン4種と、2種のメガスティグマンが同定された。得られたトリテルペンの配糖体、及びそれらの部分加水分解物の A549 細胞に対する毒性を検討したところ、一部化合物に弱い活性が見られた。

「ソズクの化学成分に関する研究」では、ソズクより単離された化合物について核磁気共鳴スペクトルを中心とする機器分析を行い、文献未報告の (3*S*, 5*R*, 6*S*, 9*R*)-megastigman-5, 6-epoxy-3, 9-diol 9-*O*- β -D-glucopyranoside に加えて、(6*R*, 7*E*, 9*R*)-megastigma-4, 7-dien-9-ol *O*- β -D-glucopyranoside, (6*R*, 7*E*, 9*R*)-megastigman-3-on-9-ol *O*- α -L-arabinopyranosyl(1" \rightarrow 6')- β -D-glucopyranoside, citroside B,

actindioionoside, prunasin, lucumin 及び demethylalangiside と同定した。このうち prunasin 及び lucumin は青酸配糖体であり、加熱などの適切な処理を施さない限り食用に供することは問題があると思われた。

「「ハクシュウの成分研究」」では、80%メタノールで抽出したハクシュウの EtOAc エキス及び n-BuOH エキスより単離した成分から、それぞれ cynandionene A 及び 2-*O*- β -laminaribiosyl- 4-hydroxyacetophenone 等が同定された。ハクシュウ 4 品、イヨウイケマ 9 品を用いて TLC 分析を行い、種々の分析条件で検討した結果、EtOAc/H₂O/MeOH/酢酸 (200:10:10:3) で展開したところ、UV 照射 (254 nm) 検出のみで比較的分離のよいデータが得られた。本条件で各試料溶液について検討したところ、イヨウイケマにハクシュウと判別しうる明瞭なスポットが観察された。当該スポットについてイヨウイケマより単離構造決定したところ、スポットには2つの化合物が重複しており、それぞれ wilfoside C1N 及び wilfoside K1N と同定された。

「健康食品中から見出された新規 ED 治療薬類縁体の文献調査について」では、Google Scholar による検索を行った結果、2017 年以降に新規に報告された ED 治療薬類縁体は、9 化合物であり、その内訳は、sildenafil タイプが、7 種、残りの 2 種は、tadalafil タイプであり、vardenafil タイプのものは、認められなかった。国別では、日本が 3 化合物、韓国と台湾が 2 化合物、シンガポールが 1 化合物であった。

「Dithiopropylcarbodenafil の LC-PDA-MS 分析について」では、Dithiopropylcarbodenafil の標準溶液について厚生労働省の通知の条件により分析を行った結果、当該化合物は十分に担体へ保持され、他の成分との分離も良好であることが分かった。また、in-source collision-induced dissociation (IS-CID) 法によるイオン化を利

用した MS による構造情報の確認を検討した結果、ED 治療薬とその類縁化合物の構造情報が得られることを確認した。フラグメントを起こすイオンを選択できないデメリットはあるものの、比較的安価なシングル型四重極質量分析計でもフラグメントイオンを検出できるため、構造推定などに有効であると考えられた。

さらに、「dimethyldithiodenafil 及び desmethyloxypropoxy sildenafil の LC-PDA-MS 分析について」では、海外の健康食品市場に流通する製品から、検出事例が報告された dimethyldithiodenafil 及び desmethyloxypropoxy sildenafil の標準品を購入し、各種機器分析データ及び分析法をまとめた。ウデナフィルの分析方法として厚生労働省通知された分析条件において、担体に十分に保持され、分析が可能であることが確認された。

C-3 食薬区分の量的規制に関する研究

「センナ茎およびハネセンナ含有健康食品における Sennoside の定量分析」では、センナ茎含有健康食品とハネセンナ含有健康食品から 1 種ずつ選択し、それらの LC-MS 分析を行い Sennoside A, B が含まれている事を確認した。選択した健康食品は、センナ茎含有健康食品においては、原材料の先頭にセンナ茎が記載されているものを選択した。ハネセンナ含有健康食品においては、原材料がキャンドルブッシュとのみ記載されているものを選択した。次に、日局センナ (5 種)、ハネセンナ葉 (2 種)、センナ茎含有健康食品 (18 種) およびハネセンナ含有健康食品 (42 種) について分析を行った。センナ茎含有健康食品については、全ての検体から Sennoside A, B が検出され、製品記載の用法を参照し、1 日当たりの最大摂取量を算出したところ、Sennoside 摂取量が医療用医薬品の最低服用量で摂取される量 (12 mg/日) を上回るものが無かったものの、>10 mg/日と算出されたものが 2 検体存在した。次に、ハネセン

ナ含有健康食品においては、分析に供した 42 検体中 37 検体から Sennoside A, B が検出され、製品記載の用法を参照し、1 日当たりの最大摂取量を算出したところ、Sennoside 摂取量が医療用医薬品の最低服用量で摂取される量を上回るものが 4 検体存在した。

一方、センナ茎およびハネセンナ含有健康食品について各 2 検体を選択し、日局センナ 1 検体とハネセンナ葉 1 検体を追加した計 6 検体について熱水抽出を行い、LC-MS 分析と定量分析を行った。その結果を 70% MeOH で抽出した場合と比較すると、全ての検体において Sennoside の抽出量は低下した。

「LC-MS を用いた Cassia 属ハネセンナおよびセンナの分析に関する研究 (2)」では、従前の研究にて見出した LC-MS により Sennoside 類を良好に分離し得る分析条件を用いて、市販の日局センナ 5 種と種子島産及び東京産のハネセンナを対象として、ポジティブモード (LC-ESI (+) -MS クロマトグラム) 及びネガティブモード (LC-ESI (-) -MS クロマトグラム) の分析を行い、取得した LC-MS データを多変量解析に供した。

得られた LCMS データについてセンナ及びハネセンナのグループで判別分析を行ったところ、LC-ESI- (+) -MS のスコアプロット上でセンナ、ハネセンナの 2 つのグループに分かれ、さらに、ハネセンナのグループにおいては、種子島産のサンプルと東京産のグループが分離されていた。また、LC-ESI (+) -MS の S-Plot より、センナの指標成分として Sennoside C, Isorhamnetin 3-O-gentiobioside, Tinnevellin glucoside および Vicenin- II が見出され、ハネセンナの指標成分としては、Kaempferol が見出された。

一方、LC-ESI (-) -MS の OPLS-DA スコアプロット上でもセンナ、ハネセンナの 2 つのグループに分かれる事が確認され、ここでも、ハネセンナのグループにおいては、種子島産のサンプルと東京産のグループが分離されていた。LC-ESI (-) -MS の S-Plot からは、さらにセンナの判別に Sennoside A, B, C, Isorhamnetin 3-O-

gentiobioside, Tinnevellin glucoside および Vicenin-II が寄与しているものと考えられ、ハネセンナの判別には、Kaempferol diglucoside が寄与しているものと考えられた。

「トウゲシバエキスおよび Huperzine 含有健康食品における Huperzine A の定量分析」では、定性分析として、トウゲシバエキスまたは Huperzine 含有健康食品 13 種の UHPLC-PDA-MS のクロマトグラムを確認した。このうち 12 サンプルより Huperzine A が検出された。

定量分析においては、UV 310 nm でのクロマトグラムにおいてピーク分離は十分であったので、このクロマトグラムを用いてピーク面積を算出し定量分析を行ったところ、. 一日の最大摂取量が 5~691 μ g/day の範囲に相当することが明らかになった。今回の分析に供した検体の中では、Huperzine A の一日最大摂取量が中華人民共和国薬典において設定されている上限値を上回るものが 1 検体存在した。

C-4 食薬区分リストの整備に関する研究

「非医リストの見直しに関する研究」では、非医薬品リスト（植物由来）の精査を行い、専ら医薬品リストへの移行が望ましいと思われる品目として 20 品目（イボツヅラフジ、ウンナンコウトウスギ、エンベリア、カイコウズ、カンレンボク、クジチョウ、ケイコツソウ、ゲットウ、コンフリー、シンキンソウ、セイヨウアカネ、センソウトウ、ノゲイトウ、ハクトウスギ、ハナビシソウ、ヒメツルニチニチソウ、ヒヨドリジョウゴ、ヒルガオ、ビンロウジ、ルリヒエンソウ）が候補に挙げられた。現行の非医薬品リストにおいて、ウンナンコウトウスギとハクトウスギは同じ植物の扱いであるが、ここでは別の植物として挙げた。このうち、エンベリア、カイコウズ、カンレンボク、クジチョウ、ケイコツソウ、ハナビシソウ、ヒヨドリジョウゴ、ヒルガオ、ビンロウジ、ルリヒエンソウにコオウレンを加えた 11 品目について、専医リストへの移行を提案する理由等とその根拠となる文献等

が見出され、いずれも、エキス及び含有化合物に強い毒性が報告されており、専医への移行が妥当と判断された。

「センソウトウ(トウゲシバ)の成分本質(原材料)の分類変更に関する調査」では、センソウトウ（トウゲシバ）に多くのアルカロイドが含まれていることを確認し、そのうち、4 成分の急性毒性を調査した結果、lycopodine 及び huperzine B は劇薬相当、huperzine A は毒薬相当であった。また、lycopodine, huperzine A 及び huperzine B は痙攣や呼吸抑制等、lycoctonine は運動失調など中枢神経作用が観察されており、センソウトウは、「毒劇薬指定成分に相当する成分を含む物」に該当するものとして、専ら医リストに移行することが妥当であると考察された。

D. 結論

新規に「専ら医薬品」であるかどうか判断が求められた品目について、医薬食品局監視指導・麻薬対策課長が招集する「医薬品の成分本質に関するワーキンググループ」のための調査を遂行するとともに、既存の専医リスト並びに、非医リストの様々な項目について、同課の依頼に基づき検討を行った。なお、本研究の成果は、厚生労働省において食薬区分の見直しを検討するための厚生労働行政上重要な基礎資料となるものであり、平成 13 年 3 月 27 日付医薬発第 243 号厚生労働省医薬局長通知で、「リストについては、科学的な検証に基づき定期的に見直しを行うこととし、概ね一年程度の期間毎に追加、訂正、削除等を行うこととする」とした、現行の「専医リスト」の見直し作業に貢献するものである。

カツアバ製品の有害性評価を目的に、昨年度の遺伝子解析に引き続き、1 製品のアルカリ画分について、ドラーゲンドルフ試液陽性を指標に、成分分画を行い、クマリン誘導体の 1 つである braylin を単離した。

『紅豆杉』商品について、組織形態学的手法

を用いて商品の使用部位を特定し得た。このような生薬の基原同定法は、分子生物学的手法では解明困難な、商品の利用部位を明らかでることから、いわゆる『専ら医薬品』扱いとなる薬用植物や『無承認無認可医薬品』における、利用部位がグレーゾーンな商品の明確な鑑別に貢献しうるものと思われる。

健康食品市場に流通する紅豆杉製品の基原植物を同定するため、同製品及び *Taxus* 属植物試料について、葉緑体 DNA の *trnS-trnQ* IGS 領域の塩基配列解析を行い、同製品の基原植物を *Taxus wallichiana* var. *wallichiana* と同定した。一方、イチイ *T. cuspidata* の各部位について、PTX の定量を行ったところ、含量は樹皮 > 葉 > 種子 > 枝 > 心材 > 仮種皮の順であることが明らかとなった。また、「紅豆杉」製品とイチイの心材の定量値は、ほぼ同程度であった。これらの結果から、イチイの種子及びコウトウスギの心材を、「非医薬品」から「専ら医薬品」に移行するとともに、植物分類学及び植物形態学上の誤りを修正する以下の改正案を作成した。

専ら医薬品であるカスカラサグラダ及びフラングラ皮を使用と表示した健康食品の流通が認められたことから、実態調査のため、塩基配列解析による種同定と LC/MS による成分組成解析を行ったところ、表示通りカスカラサグラダ及びフラングラ皮を原料としていることが分かった。

沖縄で採集したリュウキュウガキの葉の成分検索を行い、10 種のカウレン誘導体、4 種のトリテルペン配糖体と 2 のメガステイグマンを単離した。リュウキュウガキに魚毒活性があることが知られており、両親媒性であるサポニンが得られたことは、言い伝えと符合するものであった。ただし、毒性成分と目されるナフトキノ誘導体の単離には至らなかった。

沖縄において、その青汁がアシタバジュースとして販売され、健康被害が報告されているソズクについて成分検索を行ったところ、本植物

葉部 5.45 Kg より 2 g と大量の青酸配糖体 prunasin が単離され、本植物若葉を青汁ジュースとして飲用するのは甚だ危険であると考えられた。

ハクシュウの 80%MeOH 抽出物について各種クロマトグラフィーを繰り返して成分精査した結果、文献未記載の化合物 2-O- β -laminaribiosyl-4-hydroxyacetophenone の単離構造決定に成功した。さらに、ハクシュウとイヨウイケマを TLC により比較検討した結果、EtOAc/水/MeOH/酢酸 (200:10:10:3) を展開溶媒として分析したところ、イヨウイケマにのみ明瞭に観察されるスポットが認められ、wilfoside C1N と wilfoside K1N の 2 化合物が同定された。

検索エンジンを用い、2017 年以降に健康食品中からの単離が報告された ED 治療薬類縁体を調査した結果、4 カ国から、計 9 化合物が報告されており、その内、7 化合物は、sildenafil 誘導体、残りは tadalafil の類縁体であり、tadalafil 誘導体が主流だった 2 年前の調査結果とは反転していた。

強壯用製品への添加が危惧される ED 治療薬類縁化合物の内、dithiopropylcarbodenafil、dimethyldithiodenafil 及び desmethylpiperazinyl propoxysildenafil への対応に備え、同化合物の標準品を購入し、各種機器分析データ及びその分析法をまとめた。

これまでの検討で確立した Sennoside A, B の LC-MS による検出条件をセンナ茎およびハネセンナ含有健康食品に適用し、定量分析を行った結果、ハネセンナ含有健康食品のうち 4 検体から 1 日あたりの摂取量が医療用医薬品の最低服用量で摂取される量を上回る量の Sennoside が検出された。しかしながら、Sennoside の抽出量は抽出溶媒、抽出操作により大きく左右される可能性が考えられるため、試料調製操作について検討する必要があるものと考えられた。

日局センナとハネセンナ葉を試料として

LCMS データを用いた判別分析を行い、寄与成分として 9 種の化合物を同定した。センナについて 7 種、ハネセンナについて 2 種の化合物が寄与成分として見出されたが、その中でも Vicenin-II がセンナ・ハネセンナ間においてセンナ特有の指標成分となる可能性が考えられた。

トウゲシバエキスおよび Huperzine A 含有と表示した健康食品について定量分析したところ、中華人民共和国薬典収載の一日摂取量の上限値を上回るものが 1 検体存在した。また、今回分析に供したものの以外にも多くのトウゲシバエキスおよび Huperzine A 含有健康食品は現在流通していることから、今後さらにサンプルを増やし、定量分析を行う必要があるものと考えられた。

非医薬品リスト（植物由来等）について見直しを行い、専ら医薬品リストへの移行が望ましいと思われる品目を見出し、食薬区分 WG での議論に必要な根拠資料等を整備した。

非医リストに分類されているセンソウトウ（トウゲシバ）について、既報の薬理作用や毒性情報などを調査し、センソウトウには多くのアルカロイドが含まれており、中には劇薬相当あるいは毒薬相当のものも存在することにより、センソウトウは、「非医リスト」から「専ら医リスト」に移行することが妥当であると考察した。

E. 研究発表

論文発表等

1) Tokumoto, H., Shimomura, H., Hakamatsuka, T., Ozeki, Y. and Goda, Y.: Fluorescence coupled with macro and microscopic examinations of morphological phenotype give key characteristics for identification of crude drugs derived from scorpions. *Biol. Pharm. Bull.*, 41(4): 510-523 (2018)

- 2) Kawakami, S., Nishida, S., Nobe, A., Inagaki, M., Nishimura, M., Matsunami, K., Otsuka, H., Aramoto, M., Hyodo, T., Yamaguchi, K.: Eight ent-kaurane diterpenoid glycosides named diosmariosides A-H from the leaves of *Diospyros maritima* and their cytotoxic activity. *Chem. Pharm. Bull.*, 66, 1057-1064 (2018).
- 3) Uchikura, T., Tanaka, H., Sugiwaki, H., Yoshimura, M., Sato-Masumoto, N., Tsujimoto, T., Uchiyama, N., Hakamatsuka, T., Amakura, Y.: Preliminary quality evaluation and characterization of phenolic constituents in *Cynanchi Wilfordii Radix*. *Molecules*, 23, 656; doi:10.3390/molecules23030656 (2018).
- 4) Masada, S., Tuji, G., Arai, R., Uchiyama, N., Demizu, Y., Tsutsumi, T., Abe, Y., Akiyama, H., Hakamatsuka, T., Izutsu, K.-i., Goda, Y. & Okuda, H.: Rapid and efficient high-performance liquid chromatography analysis of N-nitrosodimethylamine impurity in valsartan drug substance and its medicines. *Sci. Rep.*, 9, 11852, doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48344-5> 1 (2019).
- 5) Kawakami, S., Miura, E., Nobe, A., Inagaki, M., Nishimura, M., Matsunami, K., Otsuka, H., Aramoto, M.: Ebenamariosides A-D: Triterpene glucosides and megastigmanes from the leaves of *Diospyros maritime*. *Chem. Pharm. Bull.*, 67, 1337-1346 (2019).
- 6) Abe Y, Yamamoto E, Yoshida H, Usui A, Tomita N, Kanno H, Masada S, Yokoo H, Tsuji G, Uchiyama N, Hakamatsuka T,

Demizu Y, Izutsu KI, Goda Y, Okuda H: Temperature-dependent formation of N-nitrosodimethylamine during the storage of ranitidine reagent powders and tablets., Chem. Pharm. Bull. 2020;68(10):1008-12.

- 7) Otsuka, H., Shitamoto, J., Sueyoshi, E., Matsunami, K., Takeda, Y.: A megastigmane glucoside from *Sambucus chinensis*. J. Med. Plants Stud., 9, 29-32 (2021).

学会発表等

- 1) 合田幸広, 生活に即した薬学「レギュラトリーサイエンス」の実践 健康食品の品質とニセ薬の話を中心に, 昭和薬科大学講義, 東京 (2018. 9).
- 2) 合田幸広, アントシアニンを機能性関与成分とする上で考えるべきことは, 日本アントシアニン研究会第 7 回研究会, 東京 (2018. 11) .
- 3) 合田幸広, 食薬区分と生薬, 東京農工大学工学部講義, 東京 (2018. 11) .
- 4) 合田幸広, 天然物医薬品及び機能性表示食品の品質保証, 第55回植物化学シンポジウム(2018. 11).
- 5) 山路誠一, 高橋直熙, 丸山卓郎, 徳本廣子, 袴塚高志, イチイ属植物由来生薬の鑑別に関する研究, 日本薬学会第 139 年会, 千葉 (2019. 3).
- 6) 川上 晋, 野辺彩香, 西村基弘, 稲垣昌宣, 大塚英昭, 松浪勝義 リュウキュウガキ葉部の成分研究(5) 日本薬学会第 138 年会, 金沢(2018. 03.)
- 7) 野辺彩香, 西田祥子, 川上 晋, 西村基弘, 稲垣昌宣, 松浪勝義, 大塚英昭, 兵頭直, 山口健太郎 リュウキュウガキ葉部より得られた *ent*-カウランジテルペンと細胞毒性 日本生薬学会第 65 回年会, 広島 (2018. 09.)
- 8) 内倉 崇, 杉脇秀美, 好村守生, 増本直子, 内山奈穂子, 袴塚高志, 天倉吉章, TLC による白首烏と異葉牛皮消の比較検討, 日本生薬学会第 65 回年会, 広島 (2018. 9)
- 9) 合田幸広, 天然物由来, 錠剤, カプセル形状食品の品質保証, 名古屋市立大学薬友会関西支部講演会, 大阪 (2019. 7).
- 10) 合田幸広, 天然物由来, 医薬品, 医薬部外品, 機能性表示食品の品質保証, 岐阜薬科大学第 6 回化粧品健康学セミナー, 岐阜 (2019. 10) .
- 11) 合田幸広, 食薬区分と生薬, 東京農工大学工学部講義, 東京 (2019. 11) .
- 12) 合田幸広, 天然物製品の品質とメタボロミクス, 大阪大学/島津分析イノベーション協働研究所開所記念式記念講演会, 大阪 (2019. 12).
- 13) 合田幸広, 生活に即した薬学[レギュラトリーサイエンス]の実践 健康食品の品質とニセ薬の話を中心に, 大阪大学講義, 大阪 (2019. 12).
- 14) 吉富太一, 山路誠一, 徳本廣子, 袴塚高志, 丸山卓郎, 健康食品として販売されるコウトウスギ製品の基原植物, 使用部位, paclitaxel 含量について, 第5回 次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム, 東京 (2019. 9).
- 15) 吉富太一, 山路誠一, 徳本廣子, 袴塚高志, 丸山卓郎, イチイ *Taxus cuspidata* の部位別パクリタキセル含量と健康食品として販売されるコウトウスギ製品中の含量比較について, 日本薬学会第 140 年会, 京都 (2020. 3).
- 16) 川上晋, 稲垣昌宣, 西村基弘, 松浪勝義, 大塚英昭, リュウキュウガキ葉部より得られた新規メガスティグマン 2 種およびトリテルペン配糖体の酵素加水分解誘導体, 日本生薬学会第 66 回年会, 東京 (2019. 9).
- 17) 辻本 恭, 内山奈穂子, 丸山卓郎, 徳本廣子, 安食菜穂子, 林 茂樹, 三宅克典, 川原信夫,

- 袴塚高志, 高分解能 LC-MS を用いた Cassia 属ハネセンナ及びセンナの分析に関する研究, 日本生薬学会 第 65 回年会, 広島 (2018.9 月)
- 18) 辻本 恭, 徳本廣子, 細江潤子, 丸山卓郎, 川原信夫, 林 茂樹, 安食菜穂子, 小関良宏, 袴塚高志, 内山奈穂子, センナ及びハネセンナ含有健康食品に関する Sennoside の定量分析, 日本薬学会 第 140 年会, 京都 (2020.3)
- 19) Hakamatsuka T., Adulteration of Health Food Products with Unapproved Drugs in Japan, Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines (FHH) Sub-Committee 2 Meeting, Korea (2019.6)
- 20) 袴塚高志, 医薬品と食品の境界について, 日本生薬学会第 66 回年会シンポジウム I 「健康食品と生薬に共通する植物素材—有効性と安全性を考える」, 東京 (2019.9)
- 21) 袴塚高志, 天然物医薬品の品質管理方法に関する国際調和, 第 48 回生薬分析シンポジウム, 京都 (2019.11)
- 22) Hakamatsuka T., Herbal Good Manufacturing Practice for Assurance of Quality and Safety of Raw Herbal Materials in Japan, The 11th annual meeting of International Regulatory Cooperation for Herbal Medicines (IRCH), Hungary (2019.12)
- 23) 政田さやか, 内山奈穂子, 袴塚高志, 合田幸広: 食薬区分照会に係る申請様式の整備について. 第 57 回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11.9, 誌上発表) 宮崎
- 24) Abe Y, Yamamoto E, Yoshida H, Masada S, Yokoo H, Tsuji G, Uchiyama N, Hakamatsuka T, Demizu Y, Izutsu KI, Goda Y, Okuda H: Temperature-dependent formation of N-nitrosodimehtylamine (NDMA) during the storage of ranitidine reagent powders and tablets. AAPS 2020 PharmSci 360 (2020.10.26-11.5, online)
- 25) 辻本 恭, 小関良宏, 袴塚高志, 内山奈穂子: トウゲシバエキス含有健康食品中に含まれる Huperzine A の分析. 日本食品化学学会 第 26 総会・学術大会 (2020 年 8 月. 誌上開催)
- F. 知的財産権の出願・登録状況
なし